

ASSORBIMENTO

Passaggio del farmaco dalla sede di applicazione al sangue attraverso le membrane biologiche

L'assorbimento.

Il passaggio dei farmaci attraverso **le membrane delle cellule**

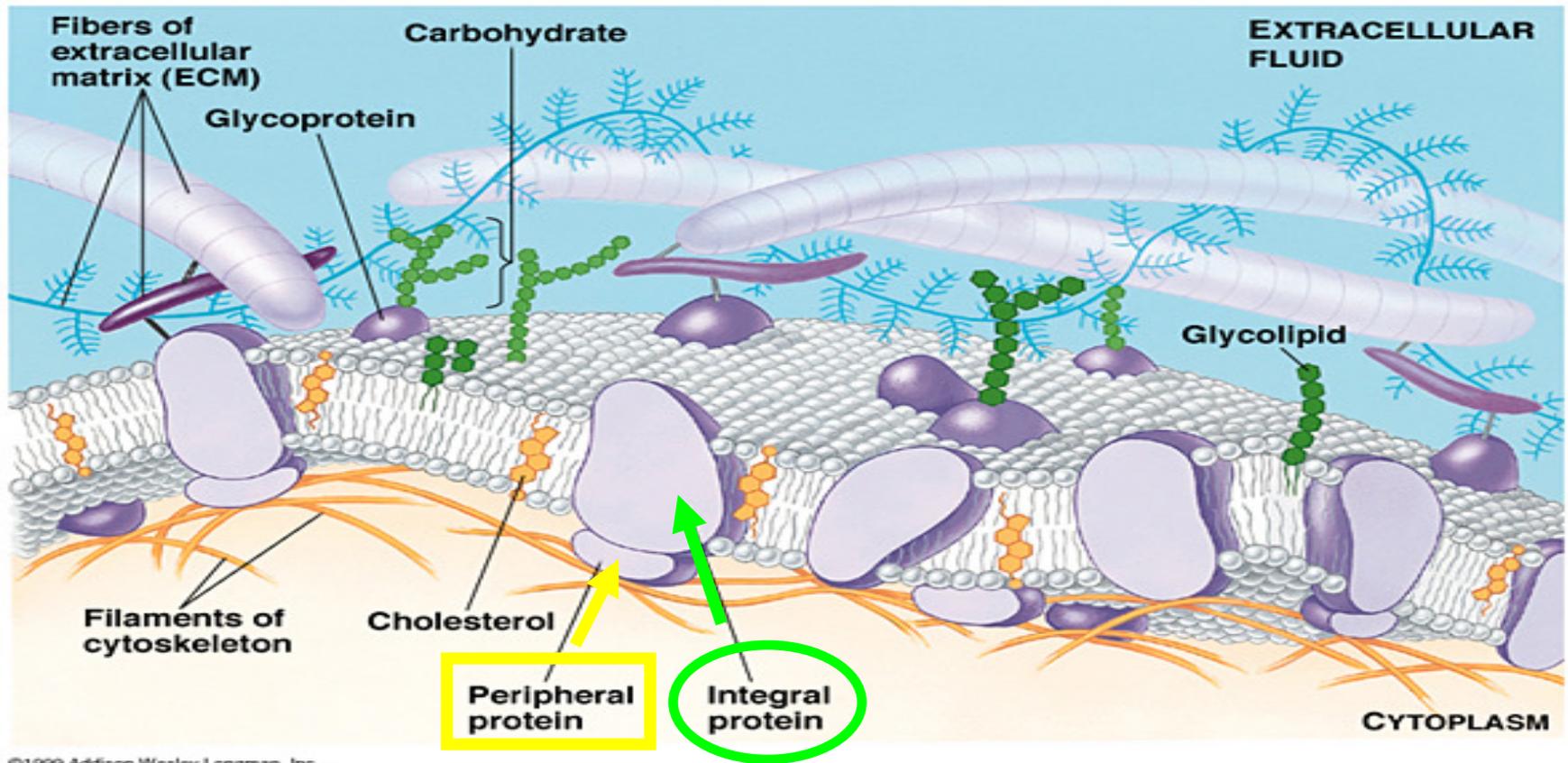
Per Assorbimento si intende il passaggio o movimento cinetico delle molecole di un farmaco dal sito di somministrazione o di contatto alla **biofase**.

(Biofase è la sede dell'organismo in cui il farmaco svolge l'azione. Sede in cui sono presenti i recettori)

Assorbimento esterno è il movimento delle molecole dal sito di somministrazione o di contatto alla circolazione sistemica.

Assorbimento interno è il movimento delle molecole dalla circolazione sistemica alla biofase.

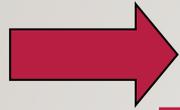
MEMBRANA CELLULARE



Costituita da un doppio strato fosfolipidico (le teste idrofile formano le superfici interna ed esterna e le code idrofobe si uniscono al centro della membrana).

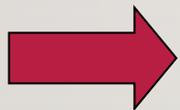
Altri componenti: carboidrati, glicolipidi, colesterolo e proteine (periferiche, disposte su entrambe le facce della membrana; integrali penetrano nella membrana e l'attraversano completamente)

PROCESSI CHE CONSENTONO IL MOVIMENTO DEL FARMACO ALL'INTERNO DELL'ORGANISMO

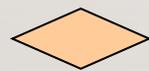


Fattori dipendenti dal farmaco

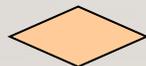
- ❖ **Forma farmaceutica (eccipienti, ecc)** (prima fase)
- ❖ dimensioni e forma molecolare
- ❖ solubilità in acqua e lipidi
- ❖ grado di ionizzazione



Fattori dipendenti dalle membrane cellulari:



Composizione



Spessore

% Componenti

Natura componenti

Passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche in funzione delle loro caratteristiche chimico-fisiche

Caratteristiche del farmaco

Passaggio attraverso le membrane biologiche

PROCESSO PASSIVO

Sostanze idrosolubili, non ionizzabili, con diametro molecolare inferiore a 4 Å (acqua, urea, alcool)

- *Filtrazione* attraverso i pori

Elettroliti deboli (**la maggior parte dei farmaci**)

- **Diffusione semplice della forma indissociata. Il trasferimento dipende dal pKa della sostanza e dal gradiente di pH ai due lati della membrana**

MECCANISMO DI TRASPORTO

Sostanze idrosolubili non ionizzate con diametro superiore a 4 Å (glucosio)

- *Diffusione facilitata* senza dispendio energetico per mezzo di un trasportatore

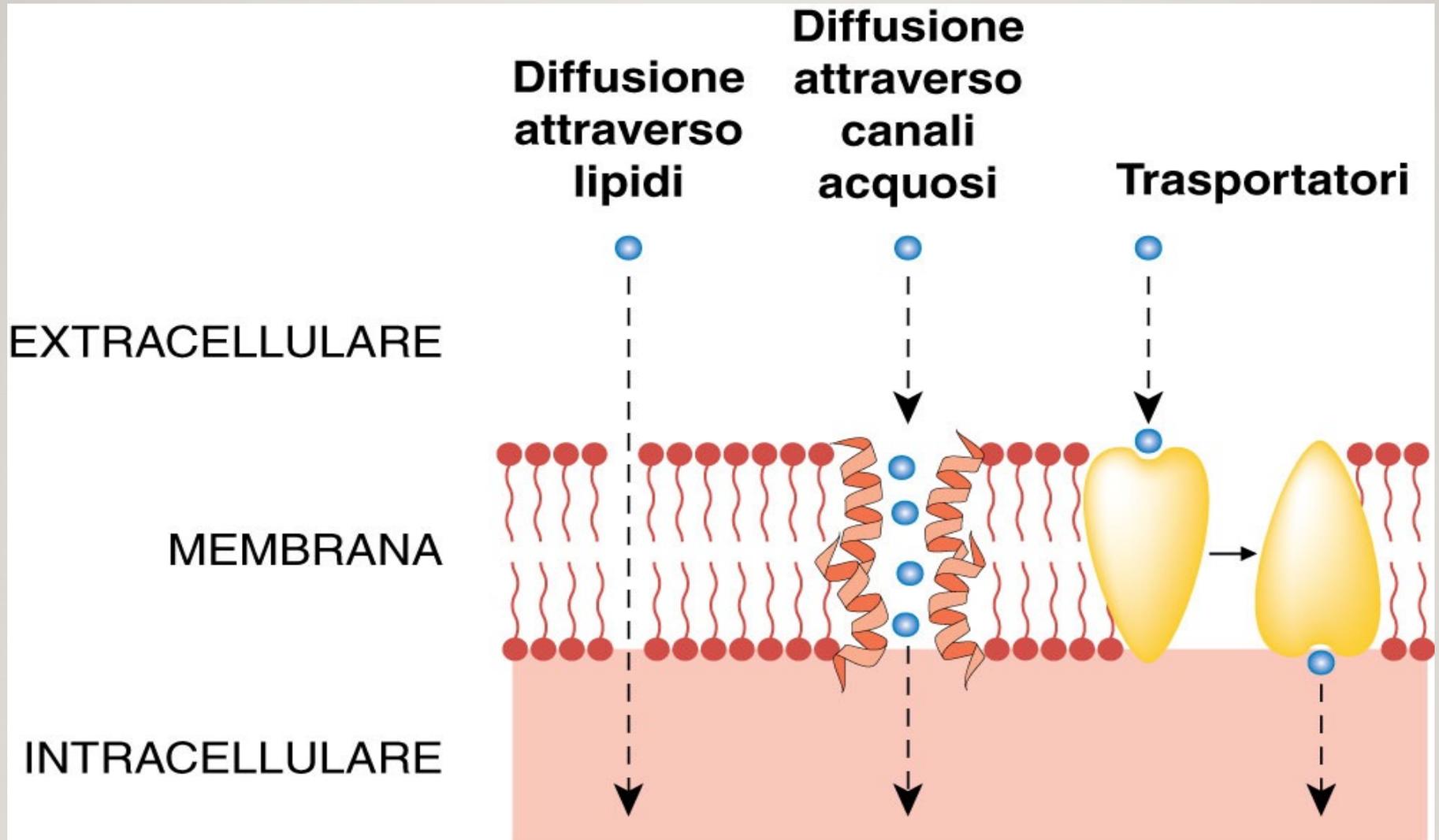
Acidi e basi organiche ionizzate

- *Trasporto attivo* con dispendio energetico mediante un trasportatore

Proteine ed altre grosse molecole

- *Fagocitosi e pinocitosi* (trasporto vescicolare)

MODALITÀ DI PASSAGGIO DEI FARMACI ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI: PICCOLE MOLECOLE



Membrana cellulare

Spessore compreso fra 7 e 12 nm

Formata da un doppio strato di fosfolipidi, attraversato parzialmente o completamente da proteine.

Il trasporto passivo è direttamente proporzionale al gradiente di concentrazione tra i due lati della membrana. Sia sostanze liposolubili che molecole di piccole dimensioni insolubili nei lipidi, possono attraversare le membrane per semplice diffusione.

LEGGI DI FICK

$$\frac{dq}{dt} = D \cdot A \cdot R \frac{(C_e - C_i)}{x}$$

A = area della sezione interessata al trasporto;

D = diffusività in membrana (caratteristica del farmaco);

C_e = concentrazione all'esterno della membrana;

C_i = concentrazione all'interno della membrana;

} **Gradiente di
concentrazione**

R = **coefficiente di ripartizione** del farmaco fra la fase lipidica e la fase acquosa;

x = spessore della membrana attraversata dal farmaco.

La comprensione del concetto di **gradiente** è essenziale in quanto chiarisce che quando si parla di flussi attraverso lo spazio, occorre pensarli non come se si spostassero su una superficie bidimensionale, ma tridimensionale.

Per esempio, quando una compressa si dissolve nei fluidi gastrici, il flusso che vi si diffonde è costituito da molecole che si allontanano reciprocamente seguendo i diversi gradienti di concentrazione.



COEFFICIENTE DI RIPARTIZIONE

Il coefficiente di ripartizione è una indicazione di «massima» di come un farmaco si solubilizza (distribuisce) in una miscela acqua e olio.

$$\begin{array}{l} \text{COEFFICIENTE DI} \\ \text{RIPARTIZIONE} \end{array} = \frac{\text{[farmaco] nella fase oleosa}}{\text{[farmaco] nella fase acquosa}}$$

Se > 1 il farmaco è lipofilo e diffonde facilmente

Se < 1 il farmaco è idrofilo e non diffonde facilmente

Quando un farmaco si trova in uno stato parzialmente ionizzato, la sua diffusione viene influenzata dal fatto che le membrane cellulari presentano una maggior permeabilità verso la sua forma non ionizzata rispetto a quella ionizzata, in quanto quest'ultima è meno liposolubile. Come conseguenza, il passaggio di molti farmaci nelle cellule ed attraverso altre membrane, avviene in funzione del pH dell'ambiente e del pK_a del farmaco stesso.

Il coefficiente di ripartizione non è un parametro fisso, ma può variare in diverse situazioni, per esempio:
la maggior parte dei farmaci sono acidi o basi deboli con un determinato PK, quindi **il coefficiente varia a seconda del pH dell'ambiente nel quale si trovano** (questa variabile può essere sfruttata anche per aumentare la velocità di eliminazione: ad es. alcalinizzazione delle urine in caso di avvelenamento da barbiturici)

Algebra 2 ...



$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}$$

$$\log K_a = \log \frac{[A^-][H^+]}{[HA]} = \log \frac{[A^-]}{[HA]} + \log [H^+]$$

$$-\log K_a = -\log \frac{[A^-]}{[HA]} - \log [H^+] \quad pK_a = -\log \frac{[A^-]}{[HA]} + pH$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Equazione di Henderson-Hasselbach

Una base o un acido debole è metà dissociata e metà indissociata quando il suo pK è uguale al pH del mezzo in cui è disciolto. **In linea teorica**, questo significa che acidi deboli quali l'acido salicilico ($pK = 3$), vengono assorbiti bene dallo stomaco ($pH = 3$) e male dall'intestino tenue ($pH = 6,6$).

Lo stomaco ha una superficie epiteliale relativamente estesa; tuttavia, possiede uno strato mucoso piuttosto spesso e permette un assorbimento limitato, tranne per i farmaci acidi, anche perché il tempo di transito dei farmaci è relativamente breve. In pratica, quasi tutti i farmaci vengono assorbiti più velocemente dall'intestino tenue che dallo stomaco; pertanto, lo svuotamento gastrico è il passaggio limitante la velocità di assorbimento.

L'acido acetilsalicilico ($pK_a = 3$) quando raggiunge l'intestino ($pH = 6.6$) la concentrazione della forma indissociata è molto bassa e dunque l'acido salicilico attraversa scarsamente la membrana intestinale per aumentarne l'assorbimento ad es. formulazione Aspirina rapida è stato aggiunto un dosaggio adeguato di sostanza tampone, 304 mg di magnesio carbonato (pH acido, in modo da permettere l'assorbimento).



FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO DI UN FARMACO

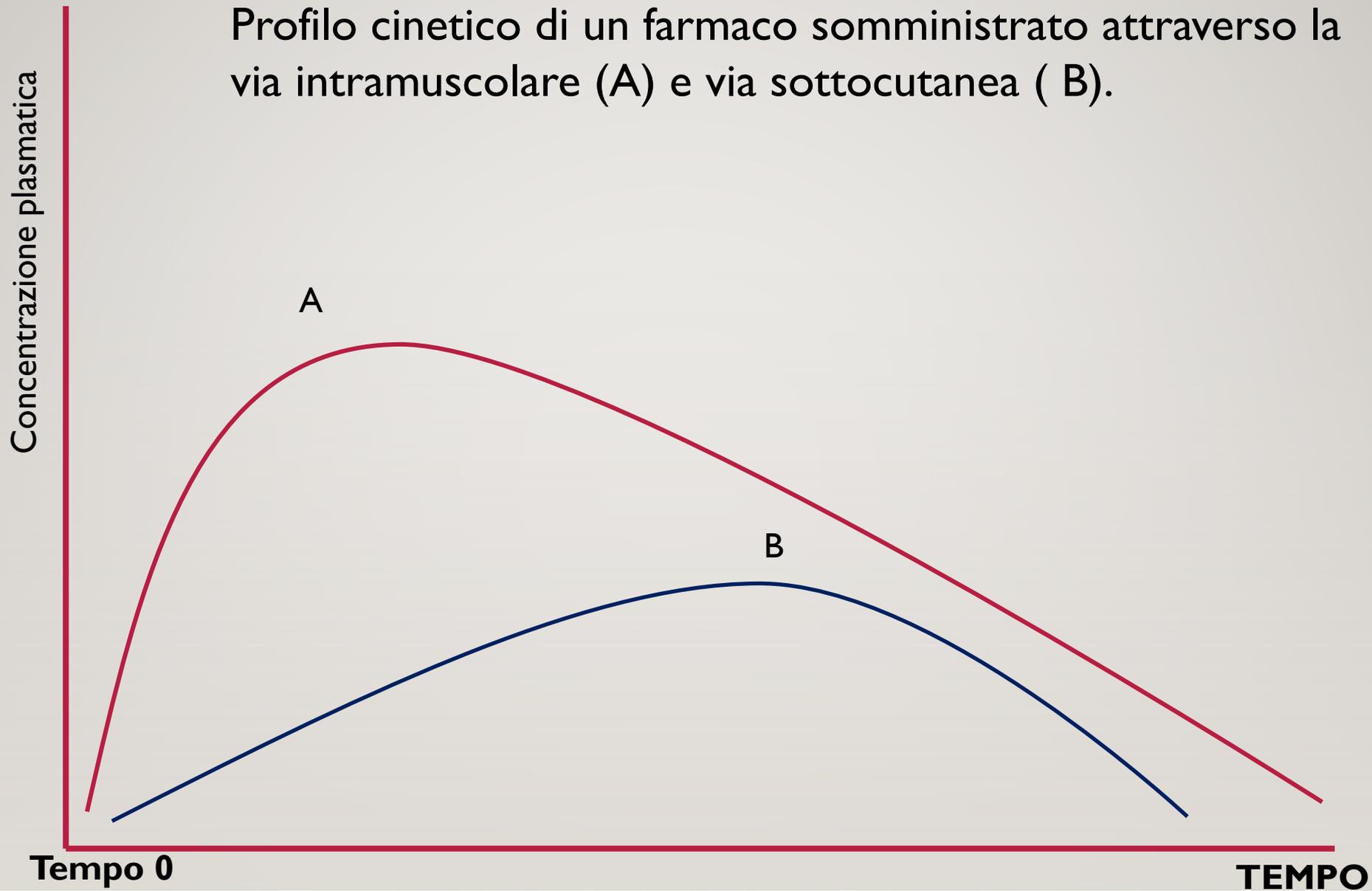
Caratteristiche del farmaco: massa molecolare, stato fisico, carica, stabilità, solubilità....

Proprietà dell'organismo: morfologia e dimensioni della superficie assorbente, perfusione dell'area assorbente, specie, razza, età, stato nutrizionale, stato di salute.....

Caratteristiche dell'esposizione: dose, via di somministrazione, durata del contatto con la superficie assorbente....

Fattori esogeni: formulazione, interazione con altre sostanze, condizioni fisiche (es. temperatura).....

Profilo cinetico di un farmaco somministrato attraverso la via intramuscolare (A) e via sottocutanea (B).



VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI

ORALE
CUTANEA
POLMONARE
RETTALE
MAMMARIA
CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI (strumentali)

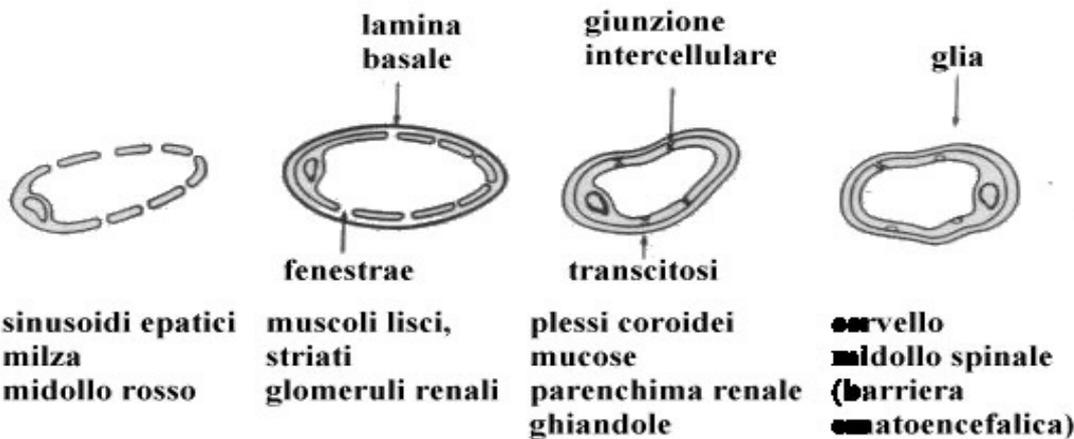
ENDOVENOSA
INTRAMUSCOLARE
SOTTOCUTANEA
INTRAPERITONEALE

EPIDURALE
INTRARTICOLARE
INTRAMIDOLLARE
INTRARTERIOSA

FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE

- **Legge di azione di massa**
- **Equazione di Henderson-Hasselbach**
- **Fase farmaceutica (disintegrazione e dissoluzione)**
- **Area della superficie di assorbimento**
- **Velocità del flusso ematico**
- **Resistenza al pH gastrico, agli enzimi dello stomaco, dell'intestino e della flora intestinale**
- **Trasporto specializzato**
- **Circolo enteroepatico**
- **Effetto di primo passaggio**

I capillari sanguigni hanno un'organizzazione morfo-funzionale diversa a seconda della sede in cui si trovano



permeabilità capillare

QUINDI:
la permeabilità
del letto
vascolare ad
un certo
farmaco è
diversa a
seconda del
distretto
irrorato

ASSORBIMENTO POLMONARE (gas, vapori e liquidi volatili)

- ❖ **Cellule epiteliali degli alveoli ed endotelio dei capillari ampiamente fenestrati**
- ❖ **Flusso ematico elevato**
- ❖ **Coefficiente di ripartizione liquido/gas**



Rapporto di solubilità sangue/gas (etilene)



Assorbimento con maggiore velocità di circolo ematico



Rapporto di solubilità sangue/gas (cloroformio)

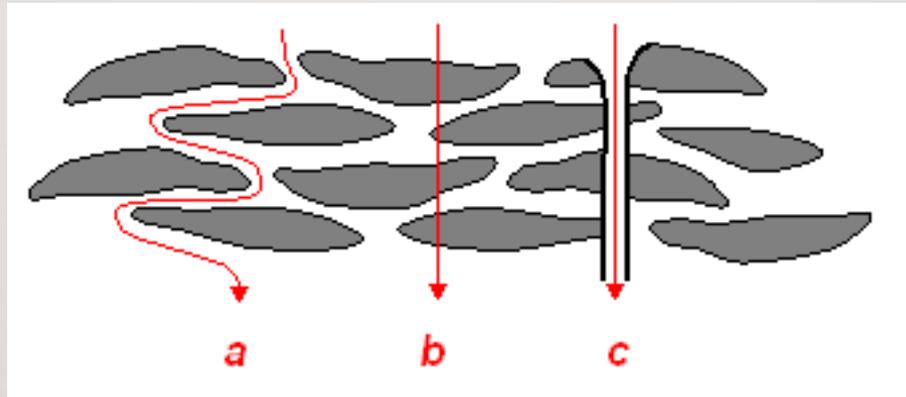


Assorbimento con maggiore frequenza e profondità del respiro

Assorbimento attraverso la cute

In sintesi, l'assorbimento attraverso i vari strati della pelle, segue tre modalità:

- *a*: penetrazione tra le cellule (transcellulare);
- *b*: penetrazione attraverso le cellule (intercellulare);
- *c*: penetrazione attraverso i follicoli piliferi, le ghiandole sudoripare o sebacee, la via pilosebacea.



Assorbimento attraverso la cute

Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco

(principio attivo ed eccipienti)

Struttura della cute

- strato corneo ed annessi cutanei
- regione corporea della sede di somministrazione
- Il grado di vascolarizzazione
- grado di idratazione

Fattori ambientali

- Umidità
- temperatura



La membrana cellulare oltre a costituire una barriera ha un ruolo fondamentale nelle funzioni cellulari in quanto è una membrana selettiva: solo molecole di piccole dimensioni riescono ad attraversare la membrana cellulare in modo passivo. La maggior parte degli ioni e delle molecole idrosolubili non è in grado di attraversare spontaneamente tale barriera, che è di natura lipidica; per farlo, necessita di una specifica proteina trasportatrice (*carrier*), che permette un trasporto attivo.

La membrana, oltre che un filtro per le sostanze in entrata e in uscita, rappresenta anche il mezzo con cui la cellula "si fa riconoscere" dalle altre cellule.

Essa contiene molecole particolari, di solito formate da zuccheri legati a proteine, che corrispondono a una sorta di "carta d'identità" in base alla quale la cellula viene riconosciuta come facente parte di sé, ossia dell'organismo stesso, e quindi non viene attaccata dal sistema immunitario. Nelle cellule animali la membrana plasmatica non presenta generalmente strati esterni di rivestimento.

Nei batteri e nei vegetali, invece, all'esterno della membrana si trova una parete rigida, costituita da polisaccaridi complessi (nel caso delle piante superiori, soprattutto da cellulosa).

